

· 临床研究 ·

应用 ROC 曲线分析评价肿瘤标志物糖类抗原 15-3、癌胚抗原在乳腺癌诊断与术后监测中的价值

范海燕 孟凡云 章阳 魏仲香 关众

【摘要】 目的 评价肿瘤标志物糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen, CA15-3)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)在乳腺癌诊断与术后复发转移判断中的应用价值。方法 采用化学发光免疫分析法测定 110 例乳腺癌患者、50 例乳腺良性疾病患者及 40 例正常对照者的血清 CA15-3、CEA 水平。组间比较采用 χ^2 检验。用 ROC 曲线评价 CA15-3、CEA 在乳腺癌诊断和术后复发转移判断中的应用价值。结果 110 例患者中 CA15-3 和 CEA 阳性检出率分别为 32.7% (36/110) 和 12.7% (14/110)。I 期、II 期乳腺癌患者 CA15-3、CEA 血清含量无明显变化,与良性组和正常对照组相比差异无统计学意义($P>0.050$)。以 43 例 III 期、IV 期乳腺癌患者的 CA15-3、CEA 测定值绘制 ROC 曲线,分析显示,CA15-3、CEA 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 82.3%、81.1%,95%可信区间分别为 0.719~0.929、0.714~0.906。术后复发转移患者 CA15-3、CEA 阳性检出率分别为 85.7% (18/21)、52.4% (11/21), AUC 分别为 97.8%、89.1%, 95%可信区间分别为 0.944~1.011、0.790~0.991。结论 通过 ROC 曲线评价可得出,CA15-3、CEA 对 III 期、IV 期乳腺癌诊断有临床参考价值,在术后复发转移诊断中有较高的应用价值,可作为乳腺癌术后监测复发转移的有效指标。

【关键词】 乳腺肿瘤; 抗原, 肿瘤相关, 碳水化合物; 癌胚抗原; 诊断; ROC 曲线; 肿瘤标志物

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Evaluation of the clinical value of CA15-3 and CEA in diagnosis and postoperative monitoring of breast cancer using ROC curves FAN Hai-yan, MENG Fan-yun, ZHANG Yang, WEI Zhong-xiang, GUAN Zhong. Medical Department, Liaocheng Polytechnic College, Liaocheng 252000, China

【Abstract】 Objective To explore and evaluate the clinical value of tumor markers, carbohydrate antigen (CA) 15-3 and carcino-embryonic antigen (CEA) in diagnosis of breast cancer and postoperative monitoring of recurrence and metastasis. **Methods** The serum CA15-3 and CEA levels were measured by chemiluminescent immunoassay (CILA) technique in 110 breast cancer patients, 50 benign breast tumor patients and 40 healthy controls. Chi-square test was used for comparison between groups. ROC curve was used to evaluate the application value of CA153 and CEA as tumor markers in diagnosis and judgment of postoperative recurrence and metastasis for breast cancer. **Results** In the 110 breast cancer patients, the positive rates of CA15-3 and CEA were 32.7% (36/110) and 12.7% (14/110), respectively. There was no obvious change in the serum levels of CA15-3 and CEA in stage I and II breast cancer patients, with no statistical difference compared with the benign group and the control group ($P>0.050$). ROC curve analysis was done only in the 43 patients of stage III and IV breast cancer, which showed the area under the ROC curve (AUC) of CA15-3 and CEA was 82.3% and 81.1%, and the 95% CI was 0.719~0.929 and

基金项目:聊城职业技术学院 2009 年科研项目(2009LZY36)

作者单位:252000 聊城,聊城职业技术学院(范海燕,孟凡云,魏仲香);聊城市人民医院乳腺甲状腺外科(章阳,关众)

通信作者:范海燕,E-mail:fhy422725@126.com

0.714~0.906, respectively. For postoperative recurrence and metastasis, the positive rates of CA15-3 and CEA were 85.7% (18/21) and 52.4% (11/21), the AUC was 97.8% and 89.1%, the 95%CI was 0.944~1.011 and 0.790~0.991, respectively. **Conclusions** CA15-3 and CEA as tumor markers both have reference value in diagnosis of stage III and IV breast cancer patients and applicable value in diagnosis of postoperative recurrence and metastasis.

【Key words】 Breast neoplasms; Antigen, tumor-associated, carbohydrate; Carcino-embryonic antigen; Diagnosis; ROC curve; Tumor markers

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率呈上升趋势,在一些大城市已占据妇女恶性肿瘤的首位。早期诊断、早期治疗是提高生存率的关键,因此如何提高乳腺癌的诊断及对复发和转移的早期发现,一直是临床研究的重点之一。目前常用的检测技术,包括X线检查、超声检查、CT及骨扫描等影像学方法,对隐匿性转移的诊断价值有限,而基因技术的敏感性又太高,容易出现较多的假阳性,因此最近几年,对乳腺癌血清肿瘤标志物的研究日益重视,特别是血清糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)15-3、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的测定作为乳腺癌诊断、随访中的主要指标,已在临床中广泛应用。本文通过对110例乳腺癌患者、50例乳腺良性疾病患者和40例健康对照的血清CA15-3、CEA进行检测,分析不同组别、不同临床分期间的变化,并应用ROC曲线对CA15-3、CEA在乳腺癌诊断及术后复发中的应用价值进行评价。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集聊城市人民医院2006年7月至2008年10月期间160例因乳腺疾病就诊患者的血清标本进行检测。(1)乳腺癌组:110例,均为女性,年龄32~59岁,中位年龄47岁,均经常规病理确诊。依据WHO肿瘤组织学分类2003年版,乳腺浸润性导管癌89例,浸润性小叶癌11例,髓样癌3例,浸润性微乳头状癌2例,黏液癌2例,小管癌1例,浸润性乳头状癌1例,大汗腺癌1例。根据临床分期(AJCC第6版),I期35例,II期32例,III期24例,IV期19例。(2)乳腺良性疾病组:50例,均为女性,年龄28~57岁,中位年龄48岁,均经超声诊断确诊。(3)对照组:采用计算机随机抽取软件选取同期于本院门诊健康体检者40例,均为女性,年龄25~58岁,中位年龄43岁,均征得本人同意。

1.2 方法

标本采集:清晨空腹静脉采血3ml,以3000 r/min离心5min后取上层血清置于一20℃保存待测。CA15-3、CEA检测采用化学发光免疫分析法(CLIA)。仪器:Roche Elecsys 2010(德国Roche公司),试剂:Roche(德国Roche公司)。阳性结果

判断标准为 CA15-3: >30 U/mL, CEA: >5 ng/ml^[1]。

1.3 随访观察

乳腺癌术后随访资料完整者 91 例, 随访 12~39 个月, 按术后 3、6、9、12 个月检查, 此后每 6 个月检测一次, 如有增高立即重复检测, 并缩短检测时间, 临床上同时行胸片、彩色超声检查、发射计算机体层摄影检查(ECT)、对侧乳腺钼靶检查(间隔 6 个月或 1 年)及体检以判断有无复发转移。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件包。组间比较采用 χ^2 检验, 两两比较采用行×列分割法。应用 ROC 曲线评价肿瘤标志物 CA15-3、CEA 检测乳腺癌和术后复发及转移的应用价值。P<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌不同分期与乳腺良性疾病及正常对照组 CA15-3、CEA 水平比较

两种乳腺肿瘤标志物的阳性率在 3 组间差异有统计学意义(CA15-3: $\chi^2 = 94.028, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 27.160, P = 0.000$)。两两比较结果显示, 正常对照组与乳腺良性疾病组相比, 乳腺癌 I 期、II 期患者与乳腺良性疾病组及正常对照组相比, CA15-3 和 CEA 阳性率差异均无统计学意义($P > 0.050$)。乳腺癌 III 期患者 CA15-3 升高, 与乳腺良性疾病组和正常对照组相比差异有统计学意义($\chi^2 = 25.098, P = 0.000, \chi^2 = 29.867, P = 0.000$)。乳腺癌 IV 期患者两种标志物升高显著, 与乳腺良性疾病组(CA15-3: $\chi^2 = 46.606, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 10.358, P = 0.001$)和正常对照组(CA15-3: $\chi^2 = 50.267, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 13.383, P = 0.000$)相比差异均有显著统计学意义(表 1)。

表 1 不同组 CA15-3、CEA 测定阳性率比较

组别	例数	CA15-3 阳性例数(%)	CEA 阳性例数(%)
对照组	40	0	0
良性疾病组 ^a	50	3 (6.0)	2 (4.0)
乳腺癌			
I 期 ^b	35	2 (5.7)	1 (2.9)
II 期 ^c	32	3 (9.4)	1 (3.1)
III 期 ^d	24	14 (58.3)	5 (20.8)
IV 期 ^e	19	17 (89.5)	7 (36.8)
χ^2 值		94.028	27.160
P 值		0.000	0.000

CA15-3: 糖类抗原 15-3; CEA: 癌胚抗原; a: $P > 0.050$, 与对照组比较; b, c: $P > 0.050$, 与良性疾病组和对照组比较; d: 与良性疾病组比较(CA15-3: $\chi^2 = 25.098, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 3.580, P = 0.058$), 与对照组比较(CA15-3: $\chi^2 = 29.867, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 6.378, P = 0.012$); e: 与良性疾病组比较(CA15-3: $\chi^2 = 46.606, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 10.358, P = 0.001$), 与对照组比较(CA15-3: $\chi^2 = 50.267, P = 0.000$; CEA: $\chi^2 = 13.383, P = 0.000$)

2.2 ROC 曲线评价 CA15-3、CEA 对乳腺癌的诊断价值

鉴于 CA15-3、CEA 血清含量在 I 期和 II 期乳腺癌中无显著变化,故以 43 例 III 期、IV 期乳腺癌患者的 CA15-3、CEA 测定值为测定组,以良性组作为对照绘制 ROC 曲线图(图 1),其评价指标见表 2、表 3。在乳腺癌诊断中,CA15-3 和 CEA 的 ROC 曲线下面积均大于 80%,提示 CA15-3 和 CEA 在诊断晚期乳腺癌中有一定的参考意义。

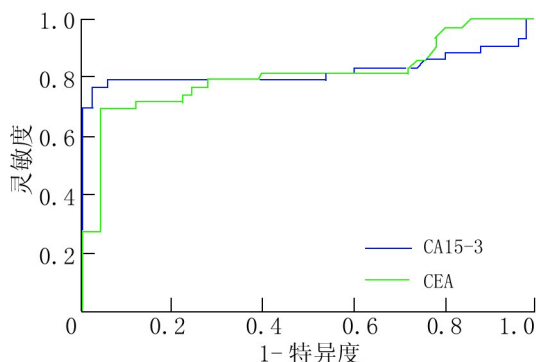


图 1 CA15-3、CEA 乳腺癌诊断 ROC 曲线

表 2 CA15-3、CEA 诊断乳腺癌 ROC 曲线下面积

乳腺癌肿瘤标志	临界值	ROC 曲线下面积	标准误	P 值	95% 可信区间	
					下限	上限
CA15-3	30 U/mL	0.823	0.053	0.000	0.719	0.928
CEA	5 ng/mL	0.810	0.049	0.000	0.714	0.906

表 3 CA15-3、CEA 血清水平对乳腺癌诊断的评价性能指标

肿瘤标志物	临界值	AUC(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性似然比	阴性似然比
CA15-3	30 U/mL	82.3	72.1	94.0	83.9	12.02	0.30
CEA	5 ng/mL	81.0	27.9	96.0	64.5	6.98	0.75

AUC:ROC 曲线下面积

2.3 乳腺癌术后无复发与复发转移组 CA15-3、CEA 水平比较

出现复发转移者 21 例,无复发转移者 70 例,测定结果见表 4。复发转移组中 CA15-3、CEA 明显高表达,与无复发转移组比较差异有显著的统计学意义(P 均=0.000)。

表 4 术后无复发组与复发转移组 CA15-3、CEA 测定阳性率比较

组别	例数	CA15-3 阳性例数(%)	CEA 阳性例数(%)
无复发	70	3(4.3)	2(2.9)
复发转移	21	18(85.7)	11(52.4)
χ^2 值		55.839	28.438
P 值		0.000	0.000

2.4 ROC 曲线评价 CA15-3、CEA 监测乳腺癌复发转移

以 21 例乳腺癌复发转移患者的 CA15-3、CEA 测定值为测定组,70 例无

复发转移患者的 CA15-3、CEA 测定值为对照组,绘制 ROC 曲线图(图 2),其评价指标见表 5、表 6。在对乳腺癌的复发转移监测中,CA15-3 和 CEA 两个指标的 ROC 曲线下面积分别为 97.8%和 89.1%,提示 CA15-3 和 CEA 在监测乳腺癌术后复发或转移中有较高的应用价值。

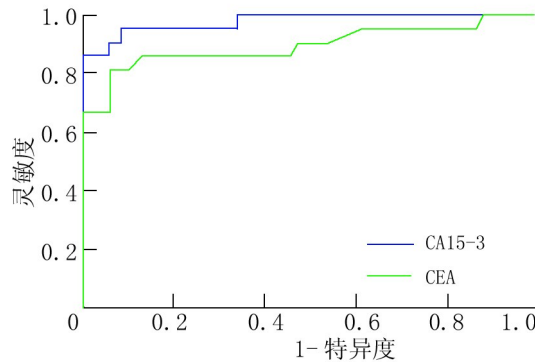


图 2 CA15-3、CEA 乳腺癌复发转移 ROC 曲线

表 5 CA15-3、CEA 诊断乳腺癌复发转移 ROC 曲线下面积

乳腺癌肿瘤标志	临界值	ROC 曲线下面积	标准误	P 值	95%可信区间	
					下限	上限
CA15-3	30 U/mL	0.978	0.017	0.000	0.944	1.011
CEA	5 ng/mL	0.891	0.051	0.000	0.790	0.991

表 6 CA15-3、CEA 血清水平对乳腺癌复发转移的评价性能指标

肿瘤标志物	临界值	AUC(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性似然比	阴性似然比
CA15-3	30 U/mL	97.8	85.7	95.7	93.4	19.93	0.15
CEA	5 ng/mL	89.1	52.4	97.1	86.8	18.07	0.49

AUC:ROC 曲线下面积

3 讨论

长期以来,对于乳腺癌术后患者的诊断和随访监测,主要依靠影像学方法,由于这些方法的早期检出率较低,往往延误了治疗的最佳时机,近年来,血清肿瘤标志物的检测由于其敏感性、特异性较高,便于连续监测,越来越受到临床重视。

肿瘤标志物在协助临床诊断肿瘤、分析病情、指导治疗、监测复发或转移、判断预后方面有着重要意义^[2]。目前,在乳腺癌肿瘤标志物中以 CA15-3 和 CEA 的使用最为广泛。CA15-3 最先发现于乳腺癌细胞中,是由人乳腺癌细胞产生的,存在于血循环中的肿瘤相关抗原,位于肿瘤细胞表面,当细胞癌变时,细胞膜上蛋白酶和唾液酸酶活性增高,细胞骨架破坏,从而导致细胞表面抗原凋落,使血清 CA15-3 含量升高^[3],因此有较强的器官特异性,一直以来 CA15-3 作为乳腺癌较为特异的肿瘤标志物在临床上被广泛应用。CEA 是一种胚胎性抗原,作为一种广谱肿瘤标志物,在乳腺癌患者体内高表达,同时在

消化道恶性肿瘤、肺癌及其他恶性肿瘤等患者的血清中呈高表达,与其他标志物联合检测,可以提高诊断敏感性。亦有报道 CEA 是乳腺癌独立预后指标之一^[4]。刘光等^[5]利用免疫组织化学研究认为,CEA 可能是乳腺癌一种高分化肿瘤指标,并与肿瘤的浸润转移潜能有一定的关系。

ROC 曲线分析是临床医学和流行病学领域常用的统计学方法,评价诊断的正确性和进行筛检,通常用曲线下面积(AUC)来评价 ROC 曲线,曲线下面积的取值范围为 0.5~1.0,0.5 表明完全无诊断价值,1 为最理想。在医学领域中一般认为:ROC 曲线下面积等于 0.5 时对诊断没有意义,在 0.5~0.7 之间时诊断价值较低,在 0.7~0.9 之间时诊断价值中等,在 0.9 以上时诊断价值较高^[6]。

本研究结果显示正常对照组与乳腺良性疾病组中两种标志物几乎不表达,基本符合标志物特点;两种标志物在 I、II 期乳腺癌中表达水平有所升高,但与正常组及良性疾病组比较无显著差异。乳腺癌 III 期患者 CA15-3 显著升高,与乳腺良性疾病组和正常对照组相比差异有统计学意义($P=0.000$);乳腺癌 IV 期患者两种标志物表达水平均明显升高,与正常组及良性疾病组比较差异有显著统计学意义($P=0.000$),提示 CA15-3、CEA 在乳腺癌早期诊断的意义不大,与牛爱军等^[7]报道基本一致。应用 ROC 曲线评价 CA15-3、CEA 诊断 III 期、IV 期乳腺癌,ROC 曲线下面积分别为 82.3%、81.0%,表明 CA15-3、CEA 作为晚期乳腺肿瘤临床诊断标志物,具有一定的参考价值。

在术后随访资料完整的 91 例患者中,21 例出现复发转移,CA15-3、CEA 表达水平较术后无复发转移患者差异有统计学意义($P=0.000$),提示两种肿瘤标志物对判断乳腺癌术后有无复发或转移有意义。70 例无复发病例中,67 例 CA15-3 表达正常,真阴性率为 95.7%,21 例复发转移病例中,有 18 例 CA15-3 增高,阳性率为 85.7%,与 Al-Jarallah 等^[8]报道基本相符。21 例复发转移病例中,CEA 增高 11 例,阳性率为 52.4%,与文献^[9]报道的 CEA 在乳腺癌术后转移患者中的阳性率为 40%~70%基本相符。21 例复发转移患者的 CA15-3、CEA 的 ROC 曲线下面积分别为 97.8%、89.1%,表明 CA15-3、CEA 在监测乳腺癌术后复发或转移方面有较高的临床价值。

综上所述,CA15-3、CEA 在早期乳腺癌血清中含量并无明显变化,阳性率低,不宜用于早期诊断。CA15-3 在 III 期、两种标志物在 IV 期乳腺癌中表达水平显著上升,表明在乳腺癌进展期,当肿瘤大到一定程度或伴有腋窝淋巴结转移时才显示较高的表达水平;术后复发转移组 CEA、CA15-3 水平显著高于无复发转移组,提示 CA15-3、CEA 与临床分期及远处转移关系密切,在预测乳腺癌术后转移复发及治疗后监测病变发展等方面具有重要的指导意义。Molina 等^[10]曾报道 CA15-3 检测比临床及影像检查早 48 个月发现乳腺癌复

发转移。CA15-3、CEA 在早期乳腺癌的诊断方面价值不大,对晚期有参考价值,二者可作为良好的术后监测随访观察指标。

参考文献

- [1] 谢飞,吕军,冯景,等. CA153,CEA 和 CYFRA21-1 联合检测对乳腺癌诊断的临床意义. 郟阳医学院学报,2009,28:45-47.
- [2] 于志强,韦伟,罗明华. 乳腺癌患者 CA15-3、C-erbB-2 联合检测的临床意义及二者关系. 华中医学杂志,2008,32:91-92.
- [3] 陈智周,范振符,杨剑,等. 肿瘤标志物 CA15-3 的免疫放射分析及其临床应用. 中华肿瘤杂志,1998,20:125-127.
- [4] Shiozaki H, Doki Y, Yamana H, et al. A multi-institutional study of immunohistochemical investigation for the roles of cyclin D1 and E-cadherin in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. J Surg Oncol, 2002, 79:166-173.
- [5] 刘光,皋岚湘,丁华野,等. 乳腺癌中癌胚抗原(CEA)与 p53,nm23-HI 蛋白表达和部分病理指标的相关性研究. 中国组织化学与细胞化学杂志,2000,9:71-73.
- [6] 宇传华. 诊断试验评价// 余松林. 医学统计学. 北京:人民卫生出版社,2002:172.
- [7] 牛爱军,张志强,孙晓明,等. 乳腺癌患者 CEA、CA15-3 临床应用价值探讨. 实用医学杂志,2004,21:210-213.
- [8] AL-Jarallah MA, Behbehani AE, EI-Nass SA, et al. Serum CA15-3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma. Eur J Surg Oncol,1993, 9:74-79.
- [9] Tomey DC, Waalk TP, Synder JJ, et al. Biological markers in breast carcinoma III: clinical correlation with carcinoembryonic antigen. Cancer,1977,39:2397-2404.
- [10] Molina R, Jo J, Filella X, et al. C-erbB-2 CEA and CA15-3 serum levels in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients. Anti Cancer Res, 1999, 19:2551-2555.

(收稿日期:2009-12-02)

(本文编辑:赵彬)

范海燕,孟凡云,章阳,等. 应用 ROC 曲线分析评价肿瘤标志物糖类抗原 15-3、癌胚抗原在乳腺癌诊断与术后监测中的价值[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(6):676-682.